Actualidades en Diabetes Mellitus

Acad. Dr. Jorge Escobedo de la Peña*

***Unidad de Investigación de Epidemiología Clínica. Hospital General Regional N° 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"**

La carga por diabetes es elevada a nivel mundial. Actualmente más de 220 millones de personas viven con diabetes y esta cifra es de 55 millones en el continente americano. [1, 2] En México la diabetes es la primera causa de años de vida saludables perdidos (AVISA). [3] El costo de la diabetes a nivel global en 2010 fue de 500 millones de millones de dólares y se estima que esta cantidad crezca a 745 millones de millones en 2030, con un mayor crecimiento en el gasto en los países de ingresos medios. [4]

En México la prevalencia de diabetes en 2006 era de 12.7%, [5] pero se ha estimado una prevalencia para 2011 de 14.8% y para 2030 de 17.6%. [6] En comparación con otras ciudades latinoamericanas, la ciudad de México tiene la prevalencia de diabetes más alta. [7]

Factores de riesgo de diabetes

Existen diversos factores de riesgo que se han asociado con la diabetes, dentro de los cuales destacan la edad (a mayor edad mayor riesgo), el sexo (en población latinoamericana el sexo femenino), la raza (población negra e indígena), la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, los antecedentes familiares de diabetes, el espesor de la íntima media de la arteria carótida interna así como

algunos marcadores bioquímicos, como los niveles séricos en ayuno de glucosa, triglicéridos e insulina. [8, 9]

El bajo peso al nacer y la ganancia de peso en la infancia y niñez, también se relacionan con un aumento en el riesgo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes. [10] La diabetes gestacional es otro factor que incrementa más de siete veces el riesgo para diabetes. [11]

La prediabetes es una condición relacionada también con el riesgo de diabetes, que conforman diversas alteraciones del metabolismo de la glucosa. Entre ellas se encuentra la alteración de la glucosa en ayuno, es decir, valores de glucosa entre 100 y 125 mg/dL, en ayuno. También la intolerancia a la glucosa, que se define como un valor de glucosa a las dos horas poscarga de 75 g de glucosa administrada por vía oral, entre 140 y 199 mg/dL. (Cuadro I) Finalmente el síndrome metabólico es una entidad reciente que define sujetos con mayor riesgo cardiovascular, pero que también incrementa el riesgo de desarrollar diabetes. Existen varias definiciones de síndrome metabólico, pero la mas usada es aquella que requiere la presencia de 3 o mas de las siguientes características: glucosa en ayuno mayor o igual a 100 mg/dL, presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg, obesidad abdominal, triglicéridos de 150 mg/dL o mayores y lipoproteínas de alta densidad del colesterol (HDL) menores de 40 mg/dL en el hombre o 50 mg/dL en la mujer. Estos cuadros de prediabetes, incrementan el riesgo de desarrollar diabetes en un 5 a 10% cada año. [12]

La dieta y el ejercicio son factores de riesgo altamente relacionados con la ocurrencia de diabetes. [13] El consumo de bebidas endulzadas con azúcar incrementa el riesgo de diabetes hasta en un 80%, cuando el consumo es diario. [14] Varios oligoelementos se han relacionado con la diabetes, como son la baja ingesta de magnesio, [15] la hipomagnesemia, [16] o los niveles de cobre, cromo, manganeso, hierro, níquel y zinc. [17] La exposición a arsénico también aumenta el riesgo de desarrollar esta enfermedad. [18]

Diagnóstico de diabetes

El diagnóstico de diabetes siempre ha presentado un reto para el médico clínico, pues es baja la proporción de sujetos que experimentan manifestaciones clínicas. Durante décadas se ha usado el valor de la glucosa en sangre en ayuno como criterio diagnóstico. No obstante, al categorizar una variable continua se tiene que tomar la decisión de fijar un punto de corte dado, que permita definir la presencia o ausencia de la enfermedad. En 1997 se disminuyó el criterio diagnóstico previo de 140 mg/dL, a 126 mg/dL como punto de corte para el diagnóstico de la enfermedad, basados en aquel valor que pronosticaba una mayor ocurrencia de retinopatía diabética.

Cuadro I. Criterios diagnósticos de diabetes y otras alteraciones del metabolismo de la glucosa

Diagnóstico	**Glucosa en ayuno**	**Dos horas después de una carga de glucosa**
Alteración de la glucosa en ayuno	≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) y ≤126 mg/dL (7.0 mmol/L)	y, si se midió: <140 mg/dL (7.8 mmol/L)
Intolerancia a la glucosa	<126 mg/dL (7.0 mmol/L) mas carga de glucosa	≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) y ≤200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Diabetes	≥126 mg/dL (7.0 mmol/L) o	≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)

El disminuir el punto de corte para el diagnóstico, incrementa la sensibilidad de la prueba diagnóstica, pero disminuye su especificidad. Recientemente se ha propuesto la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como prueba diagnóstica para diabetes, tomando como punto de corte 6.5%. [19]

Se ha observado no obstante, que el riesgo de retinopatía, de enfermedad cardiovascular y de muerte, se incrementa aún por debajo del criterio diagnóstico para diabetes, en relación directa con los valores de glucosa en ayuno o de hemoglobina glucosilada. Un análisis reciente de varios estudios de prevalencia de retinopatía mostró que el umbral de la glucosa en ayuno para el diagnóstico de retinopatía es de 119 mg/dL y de hemoglobina glucosilada de 6.4%, valores menores a los puntos de corte diagnósticos actuales. [20] Situación similar se ha observado con la enfermedad cardiovascular. Tomando como referencia una HbA1c de 4.27%, un valor de 5% se asocia con un exceso de riesgo de muerte cardiovascular de 13%, mientras que si el valor de HbA1c es de 6%, el incremento

del riesgo es de 34%. Una situación similar se observó para la ocurrencia de cualquier evento cardiovascular (morbilidad). [21]

Esta situación ha obligado a establecer el diagnóstico de prediabetes, es decir una entidad clínica que precede e incrementa el riesgo de presentar diabetes. La prediabetes se considera la alteración en el metabolismo de la glucosa, caracterizada por alteración de la glucosa en ayuno o la intolerancia a la glucosa, cuyas definiciones se señalan en el cuadro I. [19]

El manejo de la enfermedad

El manejo de la diabetes tipo 2 se centra en tres aspectos fundamentales: el manejo médico de la nutrición, la actividad física y el uso de medicamentos.

Manejo médico de la nutrición

En relación a la alimentación, la proporción de carbohidratos, proteínas y grasas puede ajustarse para alcanzar las metas metabólicas y preferencias individuales de las personas con diabetes. El monitoreo de carbohidratos es una estrategia central para el control de la glucosa en sangre. Las grasas saturadas deben de conformar menos del 7% de las calorías totales y deben de evitarse las grasas *trans*. El manejo médico de la nutrición permite mantener los niveles de glucosa y lípidos en rangos normales, al igual que las cifras de presión arterial, a la vez que previene o disminuye la progresión de las complicaciones crónicas. Dependiendo de la duración de la diabetes, con la dieta pueden conseguirse reducciones en la HbA1c entre 1 y 2%. [22]

Actividad física

El ejercicio en el paciente con diabetes mejora la sensibilidad a la insulina y en la captación de glucosa celular mediada por insulina, al aumentar el número y la función de los receptores GLUT4 en músculo, con lo que se logra mejor control de los valores de glucosa en sangre. También el ejercicio ayuda a disminuir la grasa corporal y mejorar la masa magra, que si bien no influyen en el control de la glucosa, tienen impacto en la disminución de la grasa visceral. [23] El ejercicio estructurado, aeróbico, de resistencia o combinado, se asocia a una disminución de la HbA1c de 0.67%, sin embargo la reducción es mayor si la cantidad de ejercicio en la semana es mayor de 150 minutos (0.89%) que si es menor de dicha duración (0.36%). La recomendación al paciente de hacer ejercicio también conduce a una reducción de la HbA1c (0.43%), pero solamente si se asocia con recomendaciones dietéticas. [24]

Tratamiento farmacológico

El uso de medicamentos en la diabetes está dirigido a tratar la hiperglucemia característica de la enfermedad. Existen diversos medicamentos disponibles, orientados a contender con los principales mecanismos fisiopatológicos que llevan a la hiperglucemia.

Sin duda alguna, la resistencia a la insulina es la causa subyacente mas importante en la diabetes que conduce a hiperglucemia y de hecho es la primera condición identificable en la historia natural de la enfermedad. De hecho, las

entidades conocidas como prediabetes, se caracterizan justo por una disminución en la sensibilidad a la acción de la insulina.

Un consenso reciente de las dos principales organizaciones a nivel mundial para el estudio de la diabetes, estableció como estrategia de manejo un primer paso, bien validado en la literatura médica, del uso de cambios en los estilos de vida (como ya fue señalado líneas arriba relacionadas con la terapia de nutrición y el ejercicio), con el uso subsiguiente de una biguanida, la mas común metformina. [25] Tanto el ejercicio como la metformina, aunado a la pérdida de peso, tienen un efecto positivo sobre la sensibilidad a la insulina. Estos tres elementos tienen también un efecto positivo sobre otro mecanismo que propicia la hiperglucemia en la diabetes, que es la producción hepática de glucosa. [26] La metformina logra un descenso de la HbA1c entre 1 y 2%.

La segunda alteración fisiopatológica mas importante que condiciona hiperglucemia, es la producción disminuida de insulina por la célula beta del páncreas. Por ello en la segunda etapa del manejo de la diabetes se sugiere el uso de insulina, como estrategia bien validada de control. Con ella se logra disminuir la HbA1c entre 1.5 y 3.5%. [25] La insulina tiene la ventaja de no tener una dosis límite. Se clasifica en insulina de acción rápida y corta e insulina de acción intermedia y larga.

La insulina regular fue la primera insulina de acción corta disponible. Inicia su acción 30 a 60 minutos después de aplicada y tiene un pico 2 a 3 horas después. Se han desarrollado tres análogos de insulina de acción rápida, lispro, aspart y

glulisina, que tienen la ventaja las dos primeras de poderse administrar inmediatamente antes de los alimentos, ya que inician su efecto 5 a 15 minutos después de administradas, con un pico entre 30 y 90 minutos después. La glulisina puede administrarse después del alimento por su inicio de acción más rápido. [27] Si bien desde el punto de vista fisiológico los análogos parecen ser mas recomendables, lo cierto es que su costo es sensiblemente mayor y no hay diferencia en cuanto al control metabólico (medido con HbA1c) que se alcanza o a la presencia de cuadros de hipoglucemia que se presentan, en comparación con la insulina regular. [28]

Con la adición de protamina a la insulina regular se formuló la insulina neutra protamina Hagedorn (NPH) de acción intermedia. Su acción empieza 2 a 4 horas después de aplicada con un pico de actividad de 4 a 10 horas y una duración efectiva de 10 a 16 horas, lo que provoca que se asocie a hipoglucemia. Puede usarse 2 a 3 veces al día, como insulina basal o en combinación basal con un bolo de insulina, para cubrir la comida. Los análogos de acción rápida también están disponibles en soluciones con protamina para prolongar su efecto, el cual es muy similar al de la insulina NPH. [27]

Con la intención de replicar la secreción basal de insulina en el organismo, se formularon los análogos de insulina de acción larga, de los cuales se dispone de la Glargina, que tiene una vida media de 24 horas y por consiguiente se aplica una vez al día, y la Detemir, con una vida media de 14 a 21 horas, por lo que permite aplicarse una o dos veces al día. [27] Al igual que con los análogos de insulina de acción corta, los análogos de acción larga son sensiblemente más costosos y su

efectividad es similar a la insulina NPH. El control metabólico medido con HbA1c alcanzado por ambos tipos de insulina es similar. No hay diferencia tampoco en la incidencia de hipoglucemia grave. Solo se observan diferencias en la ocurrencia de hipoglucemia sintomática y nocturna, cuya frecuencia es menor con ambos análogos. [29]

El consenso de manejo señala que el manejo en el segundo paso implica añadir la insulina a la metformina. No obstante, un meta-análisis reciente señala que el uso combinado de insulina y metformina, en comparación con sólo insulina, no representa ventaja alguna en cuanto a mortalidad cardiovascular o hipoglucemia grave o leve, pero si logra una mejor disminución de la HbA1c, menor dosis de insulina y menor ganancia de peso. [30]

La otra alternativa en esta segunda etapa del manejo de la hiperglucemia, es añadir una sulfonilurea. Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina, son rápidamente efectivas y logran una disminución de la HbA1c entre 1 y 2%. [25]

En resumen, los cambios en los estilos de vida y la metformina son el primer paso en el manejo del paciente con diabetes. De no haber respuesta, el añadir insulina o una sulfonilurea representa el segundo paso.

Desafortunadamente el control metabólico con las estrategias bien validadas señaladas anteriormente, puede fracasar, por lo que puede requerirse el uso de otro tipo de medicamento para tratar la hiperglucemia. Por ello se han desarrollado otros medicamentos, cuyo uso no está tan bien validado en la literatura médica como las anteriores estrategias. [25]

Las tiazolidinedionas forman parte de este grupo. Tienen un mecanismo de acción similar a las biguanidas, es decir mejoran la sensibilidad a la insulina y disminuyen la producción hepática de glucosa. Logran una reducción de la HbA1c entre 0.5 y 1.4% y entre sus efectos pleiotrópicos está la mejoría del perfil de lípidos. Actualmente están en uso la pioglitazona y la rosiglitazona, las cuales provocan aumento de peso, edema, insuficiencia cardiaca y mayor riesgo de fracturas óseas. El uso de rosiglitazona sin embargo, se ha relacionado con un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y muerte, [31] lo que ha provocado su prohibición en varias naciones europeas y seguramente desaparecerá pronto del mercado.

Otros medicamentos de uso reciente, basados en la incretina, estimulan también la secreción de insulina, en una forma dependiente de glucosa. Tal es el caso de los agonistas del receptor GLP-1, como el exenatide y el liraglutide y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), como la sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina o linagliptina. Los primeros son agentes inyectables estructuralmente parecidos a la GLP-1 endógena, hormona incretina secretada por las células L del intestino delgado distal y el colon en respuesta a la absorción intestinal de nutrientes y que estimula la secreción de insulina por las células beta del páncreas, a la vez que suprime la secreción de glucagon. [25, 32] Logran una disminución de la HbA1c entre 0.5 y 1% y además provocan pérdida de peso. [25] Los inhibidores de DPP-IV son agentes orales que previenen la degradación de la GLP-1 nativa, inhibiendo la enzima DPP-IV, lo que promueve la elevación de GLP-1 en la sangre. Logran una reducción de la HbA1c entre 0.5 y 0.8%. Aparte de

estimular la secreción de insulina, estos medicamentos tienen efectos sobre otros mecanismos de la hiperglucemia, como son el aumento en la secreción de glucagon, el aumento en el apetito (agonistas de receptores GLP-1), alteraciones en el efecto incretina e incremento en la tasa de vaciamiento gástrico (agonistas de receptores GLP-1). Estos productos están indicados como medicamentos de segunda o tercera línea, asociados al uso de metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas. Son medicamentos aún costosos y su seguridad a largo plazo aún no ha sido establecida. [25, 33]

Otros medicamentos que estimulan la producción de insulina son las metiglinidas o glinidas, de las cuales están disponibles la repaglinida y la nateglinida. Son secretagogos de insulina de acción rápida, con una vida media menor que las sulfonilureas, por lo que deben de administrarse mas frecuentemente. Reducen la HbA1c entre 0.5 y 1.5% y la repaglinida es un poco mas eficaz. Son medicamentos costosos, que también se asocian a hipoglucemia. [25, 34]

La última de las alteraciones fisiopatológicas conocidas que conducen a hiperglucemia es la disminución en la secreción de amilina. La amilina es una hormona polipéptido secretada por la célula beta del páncreas. Está localizada en los mismos gránulos secretores que la insulina y se secreta junto con la insulina en respuesta a un alimento. Juega un papel complementario con la insulina a la hora del alimento, disminuyendo el vaciamiento gástrico y suprimiendo la producción posprandial de glucagon. Se ha desarrollado un mimético de la amilina, la pramlintida, para administrarse junto con la insulina a la hora de los alimentos. Este medicamento no solo suple la falta de producción de amilina, sino

que retarda el vaciamiento gástrico, disminuyendo el apetito y suprimiendo la producción de glucagon, todos ellos mecanismos que conducen a la hiperglucemia en la diabetes. La pramlintida logra una disminución de HbA1c entre 0.5 y 1.0%, disminuye el peso, pero tiene que administrarse en forma parenteral tres veces al día. Es costosa y no se han establecido sus efectos a largo plazo. [25, 35]

Otros medicamentos han sido aprobados para usarse en la diabetes, pero son usados menos frecuentemente ya que tienen un bajo impacto en la reducción de la HbA1c y varios de ellos tienen importantes efectos secundarios. En este grupo están los inhibidores de la alfa-glucosidasa que disminuyen la absorción de carbohidratos en tubo digestivo, el secuestrador de ácidos biliares colesvelam que reduce la producción hepática de glucosa e incrementa los niveles de incretina, y la bromocriptina, agonista de dopamina 2 que activa los receptores dopaminérgicos y mejora la sensibilidad a la insulina por mecanismos desconocidos. [26, 36]

El control metabólico y la prevención de las complicaciones crónicas

El control del paciente con diabetes está orientado a evitar o posponer la aparición de complicaciones vasculares de la enfermedad. Hasta 75% de los pacientes con diabetes fallecen de enfermedad cardiovascular, el 5% de todos los casos de ceguera está dado por la diabetes y hasta el 50% de los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal tienen nefropatía diabética. Estas proporciones varían no obstante, entre diferentes poblaciones, y están determinadas por el grado de

control. [37] Las metas de control están relacionadas fundamentalmente con la prevención de enfermedad cardiovascular y se presentan en el cuadro II

Cuadro II. Metas de control en pacientes con diabetes tipo 2.

Parámetro	**Meta**
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	<7%
Triglicéridos	<150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	>40 mg/dL (1.1 mmol/L)
Presión arterial	<130/80 mm de Hg

El manejo intensivo de estos cinco parámetros ha mostrado reducir la mortalidad cardiovascular, los eventos cardiovasculares, la progresión a enfermedad renal terminal y la fotocoagulación por retinopatía. [38] Desafortunadamente dicho control se alcanza en menos del 10% de los pacientes con diabetes en tratamiento. [39]

El paciente con diabetes tiene un exceso de riesgo del 80% de morir por cualquier causa, del 25% de morir por cáncer, del 132% de morir por causas vasculares y del 73% de morir por otras causas. Los niveles de glucosa en ayuno se asocian con la mortalidad, de forma tal que mientras mayores los niveles de glucosa, mayor es el riesgo de fallecer por causas vasculares y no vasculares. Una persona de 50 años con diabetes fallece en promedio 6 años antes que alguien sin la enfermedad y el 40% de esta diferencia en la supervivencia se atribuye al exceso de muertes por causa no vascular. [40] Por ello una de las metas ha sido siempre el control estricto de la glucosa.

Desafortunadamente esta estrategia de controlar en forma estricta la glucosa ha dado resultados discordantes. Mientras algunos estudios han mostrado una reducción en la incidencia de complicaciones macrovasculares y microvascualres, principalmente nefropatía, [41] otros estudios han observado una mayor mortalidad relacionada con el control estricto de la glucosa, sin ser evidente efecto alguno en los eventos cardiovasculares. [42] A pesar de ello, el estudio UKPDS ha mostrado a largo plazo, un efecto positivo en la reducción de complicaciones microvasculares con el manejo intensivo, y aún una reducción en la incidencia de infarto de miocardio, no observada en forma inicial. [43] Es muy probable que la individualización de las metas y del manejo en el paciente con diabetes tipo 2, sea la mejor estrategia de control.

Conclusiones.

La diabetes tipo 2 representa una carga importante a la salud en diferentes poblaciones. Existen diferentes estrategias para su manejo, que implican terapia médica nutricional, ejercicio y medicamentos. Nuevos medicamentos se han desarrollado y enriquecen las posibilidades terapéuticas. El manejo del paciente con diabetes debe de ser individualizado y las metas de tratamiento deben de ser claramente definidas y adaptadas a las características individuales de cada paciente.

Referencias

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, 2008. Ginebra.

2. Pan American Health Organization. Health situation in the Americas. Basic Indicators 2011. PAHO 2012, Washington.

3. Rodríguez-Abrego G, Escobedo de la Peña J, Zurita B, Ramírez TJ. Muerte prematura y discapacidad en los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Salud Publica Mex 2007;49:132–143.

4. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Mowafi M, Pandya A, Prettner K, Rosenberg L, Seligman B, Stein A, Weinstein C. (2011). The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva: World Economic Forum.

5. Acosta-Cázares B, Escobedo-de la Peña J. High burden of cardiovascular disease risk factors in Mexico: An epidemic of ischemic heart disease that may be on its way? Am Heart J 2010;160:230–236.

6. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94(3):311–321.

7. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E, for the CARMELA Study Investigators. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med 2008; 121:58–65.

8. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, Pellegrini F, Schargrodsky H, Boissonnet C, Champagne BM, on behalf of the CARMELA Study Investigators. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. Diabet Med 2009;26:864–871.

9. Bielinski SJ, Pankow JS, Rasmussen-Torvik LJ, Bailey K, Li M, Selvin E, Couper D, Vazquez G, Brancati F. Strength of association for incident diabetes risk factors according to diabetes case definitions. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol 2012;175(5): 466–472.

10. Norris SA, Osmond C, Gigante D, Kuzawa CW, Ramakrishnan L, Lee NR, Ramirez-Zea M, Richter LM, Stein AD, Tandon N, Fall CHD, The Cohorts Group. Size at Birth, Weight Gain in Infancy and Childhood, and Adult Diabetes Risk in Five Low- or Middle-Income Country Birth Cohorts. Diabetes Care 2012; 35:72–79.

11. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009; 373(9677):1773–1779.

12. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Broker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract 2007; 78:305–312.

13. Orozco LJ, Buchleitner AM, Giménez-Perez G, Roque I, Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 3:CD003054.

14. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. Circulation. 2010;121:1356–1364.

15. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Care. 2011; 34(9):2116–2122.

16. Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Moran M, Escobedo de la Peña J, Wacher N. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. Eur J Clin Invest 2008; 38(6):389–396.

17. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological

samples of diabetes mellitus patients. Biol Trace Elem Res 2008; 122(1):1–18.

18. Coronado-González JA, Del Razo LM, García-Vargas G, Sanmiguel-Salazar F, Escobedo-de la Peña J. Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. Environm Res 2007; 104:383–389.

19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012; 35(S1):S64–S71.

20. Clagiuri S, Lee CMY, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch. Johnsen K, the DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic Thresholds for Diabetes-Specific Retinopathy. Implications for diagnostic criteria for diabetes. Diabetes Care 2011; 34:145–150.

21. Santos-Oliveira R, Purdy C, Pereira da Silva M, dos Anjos Carneiro-Leão AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. Diabetologia 2011; 54:1327–1334.

22. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008; 31(Suppl. 1):S61–S78.

23. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Fiatarone Singh MA, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and

pre-diabetes: A position statement from Exercise and Sport Science Australia. J Sci Med Sport 2012;15:25-31.

24. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305(17):1790–1799.

25. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32: 193–203.

26. Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2012;366:1319–1327.

27. Fowler MJ. Diabetes treatment, part 3: Insulin and incretins. Clin Diab 2008; 26(1):35–39.

28. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 2: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.

29. Horvath K, JeitlerK, Berghold A, EbrahimSH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 2: CD005613. DOI: 10.1002/ 14651858.CD005613.pub3.

30. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012;344:e1771.

31. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2011;342:d1309.

32. Marre M, Penfornis A. GLP-1 receptor agonists today. Diab Res Clin Pract 2011;93:317–327.

33. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2011;13(7):594–603.

34. Scout LJ. Reopaglinide. A review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2012; 72 (2): 249–272.

35. Maggs D, MacDonald I, Nauck MA. Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract: insights into the treatment of diabetes. Diabetes Obes Metab 2008;10:18–33.

36. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl. 1) S11–S63.

37. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: Trends and implications for intervention. Diab Res Clin Pract 2007; 76S:S3–S12.

38. Gæde P, Lund-Andersen H, Parking HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580–591.

39. Escobedo de la Peña J, Reinoso Reyes J, Flores Gómez L, Olvera Gracida L, Heredia Melgar P, Carrabza Madrigal J, Aguilar Guerra JL, Villegas Pichardo LO, Vidales Rosales JA, Ruiz Landaverde A, Paz Barreiro JA, Bernal Estrada JE, Ruiz Torres JC, Domínguez Leal LE, Ramos Barajas JL, Valentín García JMM, Jiménez Jiménez EA, Medina Gómez OS, Nevares LA, Liceaga Craviotto MG, Castro Martínez MG. Encuesta Nacional del tratamiento y control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos por especialistas en Medicina Interna. Med Int Mex 2010; 26(5): 449-456.

40. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364:829-841.

41. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–2572.

42. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358: 2545–2559.

43. Colman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577–1589.